

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-201420

(43) 公開日 平成9年(1997)8月5日

(51) Int. Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 N 1/30			A 6 1 N 1/30	
A 6 1 K 9/70	3 7 3		A 6 1 K 9/70	3 7 3

審査請求 未請求 請求項の数12 O L (全 15 頁)

(21) 出願番号 特願平8-14283

(22) 出願日 平成8年(1996)1月30日

(71) 出願人 000160522

久光製薬株式会社

佐賀県鳥栖市田代大官町408番地

(72) 発明者 森 健二

茨城県つくば市観音台1-25-11 久光製

薬株式会社筑波研究所内

(72) 発明者 栗林 満

茨城県つくば市観音台1-25-11 久光製

薬株式会社筑波研究所内

(72) 発明者 肥後 成人

茨城県つくば市観音台1-25-11 久光製

薬株式会社筑波研究所内

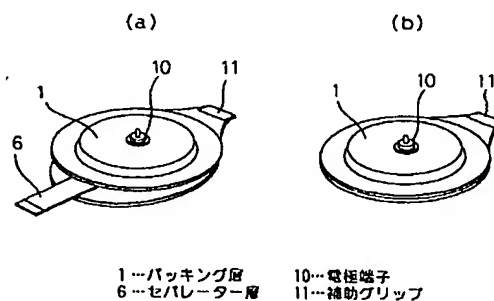
(74) 代理人 弁理士 石田 敬 (外2名)

(54) 【発明の名称】 用時活性型イオントフォレーシス用デバイス

(57) 【要約】

【課題】 イオントフォレーシス用デバイスの、保存中の水保持層からの水分の揮散を防止し、水に不安定な薬物の長期安定性を改善し、水の薬物保持層への精度良い供給をはかる。

【解決手段】 電極構造層、水保持層及び乾燥状態にある生理活性物質を含有する薬物保持層とをこの順で配置して成り、更に水保持層と薬物保持層との間に非透水性の素材で構成されたセパレーター層を配置したイオントフォレーシス用デバイス。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 電極構造層、溶解液保持層及び乾燥状態にある生理活性物質を含有する薬物保持層とをこの順に階層構造に配置してなり、更に溶解液保持層と薬物保持層との間に非透水性の素材で構成された積層構造のセパレーター層を配置することを特徴とし、使用時、セパレーター層をデバイス外部に剥離的に引き抜くことにより溶解液保持層と薬物保持層とが自動的に接合し、乾燥状態にある生理活性物質の一部またはすべてを溶解させるようにしたイオントフォレーシス用デバイス。

【請求項2】 引き抜き時に使用する前記セパレーター層が、W型もしくはV型の形状で積層され、剥離的に引抜きできるような構造を有する請求項1のイオントフォレーシス用デバイス。

【請求項3】 前記各層を一体的に支持するバックキ層とセパレーター層との接合面でヒートシールが施されている請求項1又は2のイオントフォレーシス用デバイス。

【請求項4】 前記溶解液保持層と前記薬物保持層の少なくとも一方の周縁部において、セパレーター層との接合面に接着層又は粘着層を設けた請求項1～3のいずれか1項に記載のイオントフォレーシス用デバイス。

【請求項5】 前記バックキ層の一部にセパレーター層引き抜き用の補助グリップを有する請求項1～4のいずれか1項に記載のイオントフォレーシス用デバイス。

【請求項6】 前記セパレーター層を引き抜くための補助手段として、デバイスを包括する補助包材を使用する請求項1～5のいずれか1項に記載のイオントフォレーシス用デバイス。

【請求項7】 前記電極構造層と前記溶解液保持層を支持するバックキ層の外周と薬物保持層を支持するバックキ層の外周とが、セパレーター層の引き抜きを妨害しない範囲で接着接合がされている請求項1～5のいずれか1項に記載のイオントフォレーシス用デバイス。

【請求項8】 前記溶解液保持層が、イオン交換層により2つに分割され、更に溶解液保持層に水保持部材を含有せしめることにより、電極構造層及びイオン交換層を常に湿潤状態に維持するようにした請求項1～3のいずれか1項に記載のイオントフォレーシス用デバイス。

【請求項9】 前記溶解液保持層と前記薬物保持層の少なくとも一方の周縁部において、セパレーター層との接合面に接着層又は粘着層を設けた請求項8のイオントフォレーシス用デバイス。

【請求項10】 前記バックキ層の一部にセパレーター層を引き抜く時に使用する補助グリップを設けた請求項8又は9のイオントフォレーシス用デバイス。

【請求項11】 前記セパレーター層を引き抜くための補助手段として、デバイスを包括する補助包材を使用する請求項8～10のいずれか1項に記載のイオントフォレーシス用デバイス。

【請求項12】 前記電極構造層と前記溶解液保持層を支持するバックキ層の外周と薬物保持層を支持するバックキ層の外周とが、セパレーター層の引き抜きを妨害しない範囲で接着接合されている請求項8～11のいずれか1項に記載のイオントフォレーシス用デバイス。

【発明の詳細な説明】

〔0001〕

【発明の属する技術分野】本発明は、経皮及び経粘膜適用の治療に対して好適なイオントフォレーシス用デバイスに関する。更に詳しくは、イオントフォレーシスの原理を用いた経皮、経粘膜薬剤投与に使用するイオントフォレーシス用デバイスで、保存中に含水層からの水分の揮散を防止すると同時に、不安定薬物の長期安定性を向上させることができ、更に適用時にデバイスを容易に活性化できる用時活性型イオントフォレーシス用デバイスに関する。

〔0002〕

【従来の技術】近年、外用製剤分野では種々の剤型が開発され、関心が次第に高まりつつある。その理由は、皮膚や粘膜から局所性または全身性にその薬理作用を期待する薬物を投与した場合、薬物の持続性が期待できること、薬物の吸収速度の調節が容易であり、投与過剰による副作用が防止できること、経口投与に見られるような肝臓による初回通過効果による代謝の影響等が少なく薬物を有効利用できること、肝臓障害等を伴う薬物でも比較的安全に投与できること等の利点を有するためである。

【0003】しかしながら、正常の皮膚は当然、外界からの刺激に対する保護作用を有するため、薬物の吸収・透過は比較的困難なものとなっている。従って、薬物を外用剤の剤型で投与しても目的とする薬効を充分に発現するのに必要な薬物量が経皮的に容易に吸収され難いのが現状である。また、皮膚以外の生体膜からの吸収経路、例えば経口、直腸、口腔、鼻、舌下等の投与方法においても薬物によっては、それに関わる生体膜を浸透もしくは透過し難く、バイオバイアビリティの低い薬物が数多く見られる。

【0004】従って、皮膚及びその他の生体膜に対する浸透・透過・吸収を充分に高め実用使用濃度において充分な薬理効果を示し、かつそれ自身の局所毒性や全身毒性等の問題が少ない、有用性及び安全性の高い吸収促進方法が望まれている。

【0005】現在、吸収促進方法には、吸収促進剤を用いる化学的促進法と、イオントフォレーシスやフォノフォレーシスを用いた物理的促進法があるが、近年になりイオントフォレーシスがにわかに注目され、上記の問題を解決できる投与方法として期待されている。イオントフォレーシスとは皮膚または粘膜に電圧を印加し、電気的にイオン性薬物を泳動し、皮膚または粘膜から薬物投与する技術をいう。

【0006】一般的に、イオントフォレーシス用デバイスは、陽極用と陰極用のイオントフォレーシス用電極を一定間隔において皮膚に貼着し、電流発生器から生じた電流を該電極に導くことにより治療が実施されるように構成されている。イオントフォレーシス電極は、薬剤を貯蔵するための層と電極を組み合わせた構造で有り、薬効成分の体内血中濃度を一定時間維持する目的で、あらかじめ設計された一定量の薬効成分の他、必要に応じて種々の添加剤が安定した薬効を維持できるように封入できるような構造とされている。このようなイオントフォレーシス用デバイスとしては、特開昭62-268569号公報、特開平2-131779号公報、特開平3-268769号公報、特開平3-45271号公報、特表平3-504343号公報、特表平3-504813号公報等に開示されている。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、上記のイオントフォレーシス用デバイスにおいては、適用時の活性化方法が簡単で無いために人為的誤差を含む要素が多く、期待される薬効が発現されないばかりか、予期せぬ副作用が生ずるおそれもあり、操作性の面で安全性に問題がある。また、水中での安定性に問題がある薬剤を使用する場合には、経時での生理活性物質の分解による設定薬物量の減少が懸念され、該薬物を高濃度で投与したい場合には、保存中に薬物の希釈が起こるおそれがある。更に、患者への適用前の保管時において薬剤貯蔵層からの薬物や添加剤等の洩れや揮散が大きな問題になっている。その他の問題として、薬物溶解液が活性化時に電極に直接接して存在するように構成されたデバイスにおいては、通電時において薬物が電極表面で電気的に分解することが報告されており、分解薬物の体内吸収による人体への影響が挙げられる。

【0008】このような問題を解決すべく、これまで数多くの発明がなされてきた。例えば、特開昭63-102768号公報、米国特許5310404号には、水または電解質溶液を封入したカプセルまたはポーチを電極構造の上部に配置し、用時にカプセルまたはポーチを破壊して薬物保持層を含浸させる方法が提案されている。しかし、この方法の場合、薬物保持層全体に水分を均一に浸透させるのに時間がかかりすぎる点や薬物の希釈による薬効の低下が生じる可能性があり、実用上十分とは言えない。

【0009】又、国際公開公報9318327号には、薬物保持層と電解質を含む電極層とが分離した状態で別々のコンパートメント内に配置され、適用時にこのようなヒンジ構造にある2つのコンパートメントを折り合わせることで活性化させる方法が開示されている。しかし、この方法の場合は、薬物の長期安定性は改善されるが適用時の活性化方法が簡単で無いために、乾燥薬物と溶解液との混合時に溶解液が製剤外部へ漏洩する人為的

な誤りが生ずるおそれのある要素が多く、製剤の均一性が十分に得られるとは言えなかった。また、この公報の別の実施例には、水含有層と薬物含有層とを両面に剥離面を有するセパレーター層でバリア的に分離し、適用時にセパレーター層を引き抜くことにより活性化するイオントフォレーシス用デバイスが開示されている。しかし、このイオントフォレーシス用デバイスの場合、両層に粘着性材料が使用されているため、引き抜き時に大きな引張力が必要とされるばかりか、引き抜きによるイオントフォレーシス用デバイスの破損や充填物の漏洩を招く可能性がある。以上の点から、この方法は実用性の面で問題がある。

【0010】又、特開平3-94771号公報には、イオン選択透過性膜（イオン交換膜等）を水保持部の皮膚側に隣接するように接地し、更に該イオン選択透過性膜の生体当接面上に薬物を乾燥付着させることで、薬物の希釈の防止及び微量薬物の局所高濃度投与の実現を目的としたデバイスが開示されている。しかし、このデバイスの場合、イオン交換膜を水保持部と薬物層の間に設置するため、水の供給がイオン交換膜により制限されるため溶解律速となり、電気泳動的な薬物の移動が阻害され、結果的に薬物吸収量の低下を招くという問題がある。また、イオン選択透過性膜の薬物付着側面は、適用時まで湿潤性に乏しい状態で保管されるため、イオン選択性の低下を招くおそれがある。以上の点から、イオン交換膜等のイオン選択透過性膜を薬物層に隣接した状態で設置することは好ましくない。

【0011】更に、特開平3-504813号公報には、イオン選択性物質（イオン交換膜等）を電極表面にコーティングするか、または直接積層することによりイオン交換層を電極に隣接するように構成されたデバイスが開示されている。しかし、このデバイスの場合、イオン交換層の材質によっては、電極との接触が疎水的になって抵抗が上がる現象が見られ、場合によっては、電気的接触によってイオン交換層の劣化が生じるおそれがあり、その結果、イオン交換能が低下するという問題がある。また、非分極性電極を用いた場合には電極表面において酸化還元反応に伴う生成物の増加による抵抗の上昇が見られ、その結果、安定な通電を維持できなくなる。以上の点から、イオン選択性透過性膜を電極に隣接した状態で設置することは好ましくない。

【0012】したがって、本発明の目的は、活性化の操作性が容易で、しかも人為的誤差を極力抑制でき、更に安全性、薬物安定性の問題が無く、所望の薬効の発現を実現できるイオントフォレーシス用デバイスを提供することにある。

【0013】そこで、本発明者らは、前記したような従来技術の問題点を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、以下に示すような構造のイオントフォレーシス用デバイスは、用時における活性化操作が容易で、かつ正確である

ため人為的誤差が小さく、当該薬物に極微量の水分を供給する場合においても精度良く当該水を該薬物に供給することができるを見出した。また、保存中の薬物溶解液保持層からの水分の揮散を防止できるため、水に不安定な薬物の長期安定性を向上させることができた。更に、イオン交換層の新規な設置方法により、迅速な電気の起動及び安定通電状態の維持を実現し、効率的にイオントフォレーシスによる吸収促進効果を引き出すことを見出し、本発明を完成した。

【0014】すなわち、本発明に従えば、電極構造層、溶解液保持層及び乾燥状態にある生理活性物質を含有する薬物保持層とをこの順に階層構造に配置してなり、更に溶解液保持層と薬物保持層との間に非透水性の素材で構成された積層構造のセパレーター層を配置することを特徴とし、使用時、セパレーター層をデバイス外部に剥離的に引き抜くことにより溶解液保持層と薬物保持層とが自動的に接合し、乾燥状態にある生理活性物質の一部またはすべてを溶解させるようにしたイオントフォレーシス用デバイスが提供される。

【0015】好ましくはセパレーター層は、容易に剥離できるように積層構成を有しており、セパレーター層を引き抜くと同時に溶解液保持層と薬物保持層とが自動的に接合し、デバイスが活性化するように構成されている。

【0016】

【発明の実施の形態】本発明において使用される前記バックリング層の材料としては薬効成分に対して非透過性の材料が使用され、その例としては、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、可塑性酢酸ビニルコポリマー、可塑性酢酸ビニル塩化ビニル共重合体、ポリアミド、セロファン、酢酸セルロース、エチルセルロース、ポリエステル、ポリカーボネート、ポリスチレン、ポリウレタン、ポリブタジエン、ポリイミド、ポリアクリロニトリル、ポリイソブレン、ポリスチレン誘導体、エチレン-酢酸ビニル共重合体、エチレン-ポリビニルアルコール共重合体、フッ素樹脂、アクリル樹脂、エポキシ樹脂等の合成樹脂製のフィルムやシートや発泡体等をあげることができ、これらは単独で、または複層積して使用される。

【0017】また、これらの合成樹脂製のフィルムやシートや発泡体等は、アルミ箔、すず箔等の金属箔、不織布、合成紙とのラミネートやアルミ蒸着やセラミックコートしたものを使用することも可能である。更に、本発明に於けるバックリング層には、セパレーター層を引き抜く時に使用する補助グリップを一部に設置している。この補助グリップの材料は、バックリング層の材料と同一で問題はないが、セパレーター層を引き抜く力に耐え得るだけの強度を備えていることが望ましい。更に、指で摘むのに必要な十分な面積と形状を備えていることが必要

である。

【0018】尚、本発明に於ける電極構造層は、従来公知の任意の電極構造を有するものであれば、如何なる構造のものでも使用することができ、例えば、白金黒、チタン、炭素、アルミニウム、鉄、鉛、カーボン導電性ゴム、導電性樹脂、白金電極、銀電極、塩化銀電極を使用することができるが、特に炭素電極、白金電極、銀電極、塩化銀電極等の使用が望ましい。前記電極のバックリング層への積層方法としては、電気配電用プリントインク等に前述の電気材料を混合した前述のバックリング層の材料に塗着して乾燥させる方法や、前記電極材料を展延して固定する方法、又は前記電極材料を蒸着させる方法、前記電極材料をフォトリソグレイブによって製作する方法等が用いられる。

【0019】更に、前記電極そのものの駆動手段も、そのイオントフォレーシス用デバイスとは別に形成された電圧制御駆動回路（表示せず）から適宜のリード線を介して、当電極構造層を駆動制御するものであっても良く、また、電極構造層内に小型の電池を内蔵した自己発振回路と当該発振回路に接続された適宜の高電圧発生回路とを併用し、係る両回路をマイクロコンピュータにより駆動制御する様に構成したものであっても良い。

【0020】本発明のイオントフォレーシス用デバイスのサイズは、皮膚もしくは粘膜に貼布できるサイズであれば、特に限定されないが、例えば、デバイスが円筒型の場合には、直径100mm以下で、厚みが20mm以下であることが望ましい。従って、本発明のイオントフォレーシス用デバイスで使用される前記薬物溶解液保持層の容量は、イオントフォレーシス用デバイスのサイズ及び薬物保持層に保持されている薬物が必要とする最適な水分量、或いは溶解液保持層の吸収性部材の含水量等に依存するものであり、特に限定されるものでない。

【0021】つまり、本発明のイオントフォレーシス用デバイスにおいては、薬物保持層に保持されている薬物が必要とする最適な水分量を予め薬物溶解液保持層内に貯蔵しておくことができるので、イオントフォレーシス用デバイスの使用時には、何時でも正確な水分量を確実且つ迅速に薬物保持層に供給することができ、治療効果が正確となり、更に治療操作、治療時間も短縮させることができる。

【0022】本発明における水保持層に貯蔵される水分は、原則として電圧を印加した場合に電気的な妨げとならないものであれば特に限定されない。尚、本発明のイオントフォレーシス用デバイスの溶解液保持層には、単に水及び電解質溶液のみを含ませてもよく、又、場合によっては、発泡材、スポンジ等から構成される柔軟な多孔質材、吸水性ポリマー等から選択された少なくとも一種が含まれていても良い。

【0023】本発明に於いて使用される溶解液保持層の具体例としては、通常不織布、紙、ガーゼ、脱脂綿、連

続気泡を有するポリエチレンあるいはポリプロピレン、酢酸ビニル、ポリオレフィンフォーム、ポリアミドフォーム、ポリウレタン等の多孔質膜および発泡体、カラヤガム、トラガカントガム、キサンタンガム、デンプン、アラビアゴム、エコーガム、ローカストビーンガム、ジョタンガム等の天然多糖類、ゼラチン、ペクチン、寒天、アルギン酸ソーダまたはポリビニルアルコールおよびその部分ケン化物、ポリビニルホルマール、ポリビニルメチルエーテルおよびそのコポリマー、ポリビニルピロリドンおよびそのコポリマー、ポリアクリル酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、セルロースアセテートフタレート等の水性または水溶性セルロース誘導体、カルボキシビニルポリマー、ポリアクリルアミドおよびポリアクリルアミド誘導体、カゼイン、アルブミン、キチン、キトサン、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリヘマ類、ポリヘマ誘導体及びそれらの架橋体と必要に応じ、エチレングリコール、グリセリン等で可塑化させた水溶性高分子、およびそのハイドロゲルが、非水下で好適に用いられるが、本発明はこれに限定されるものではない。また、上記の材料は2種以上組み合わせて使用してもよい。また、必要に応じて塩化ベンザルコニウム、ウシ血清アルブミン(BSA)及びツイーン(Tween) 20(商標名)等の吸着防止剤を使用することができ

【0024】次に、本発明のイオントフォレーシス用デバイスにおけるイオン交換層は、例えば、陽イオン交換基のみを含有する陽イオン交換高分子層、陰イオン交換基のみを含有する陰イオン交換高分子層、両イオン交換基が膜内に均一に分布された両イオン交換高分子層、両イオン交換基が層状に分布しているバイポーラーイオン交換高分子層、陽イオン及び陰イオンの各々のイオン交換基がミクロ層構造を有するポリマー領域に各々並列に存在するモザイク電荷イオン交換高分子層があげられる。これらは、薬物のイオン性に応じて便宜選択使用される。

【0025】前述の各種イオン性高分子中の陰性及び陽性の荷電を持つ極性基としては、スルホン酸、ホスホン酸、リン酸、イミド二酢酸、硫酸エステル、リン酸エステル、カルボン酸、フェノール性水酸基、第1級〜第4級アンモニウム塩基、スルホニウム塩基、ホスホニウム塩基、ビリジウム塩基等が挙げられる。

【0026】また、イン交換層の製造方法としては、特に限定されるものではないが、例えば、既存のイオン交換樹脂の微粉末を、前述した溶解液保持層中で使用する高分子中に分散させて、ゲル状で成形する方法、イオン交換樹脂の微粉末をポリエチレン、ポリスチレン、フェノール樹脂、メチルメタクリレート、合成ゴム等の造膜

性の結合剤でコロイド分散させた状態で膜状に成型する方法、ポリオレフィン、ポリ塩化ビニル、フッ素樹脂等のフィルムをスチレン、ビニルピリジン、ビニルスルホン酸ブチルエステル等のビニル単量体並びにジビニルベンゼン等の架橋性単量体の溶液中に浸漬、または含浸させ、熱、または放射線等で重合した後、交換基を導入する方法等が挙げられる。

【0027】次に、本発明のイオントフォレーシス用デバイスにおけるセパレーター層は、非透水性の素材で構成されたものであれば任意のものであってもよく、例えばアルミ箔、ポリエステルフィルム、ポリプロピレンフィルム、ポリエチレンフィルム等が使用でき、また、ヒートシールを行う場合には、前記のフィルム等を複数積層したり、他の高分子樹脂をコーティングすることで剥離が容易になるため、イージーピール方式のラミネートフィルムを使用することが望ましい。

【0028】前記した溶解液保持層を保持するバックング層とセパレーター層との接合部分は、溶解液保持層からの水分の揮散を防止するためヒートシールされていることが好ましい。更に、壁部およびバックング層のセパレーター層との接合部に接着層を形成すると、デバイスの経年安定性も向上し、更にデバイスの活性化時における人為的誤差が減少されるのでより好ましい。

【0029】次に、本発明に於ける薬物保持層は、例えば、不織布、ナイロンメンブレン等の多孔質材に所定の生理活性物質からなる薬物が、便宜の手段を介して保持されているものである。

【0030】本発明のイオントフォレーシス用デバイスにおいて使用される生理活性物質からなる薬物の例を以下に列挙する。本発明に使用される薬物としては、水に溶解、分散するものであれば、あらゆる治療分野における薬剤が使用可能であり、特に分子量 $1 \times 10^4 \sim 1 \times 10^6$ の生理活性物質が広く用いられる。例えば、麻酔薬、鎮痛薬、抗食欲不振薬(anorexic)、駆虫薬、抗喘息薬、抗痙攣薬、下痢止め、抗腫瘍薬、抗パーキンソン病薬、痒み止め、交換神経作用薬、キサンチン誘導体、心血管薬例えばカルシウム輸送路遮断薬、解熱薬、 β -遮断薬、抗不整脈薬、降圧薬、利尿薬、全身・冠血管・末梢血管および脳血管を含めた血管拡張薬、抗偏頭痛薬、酔い止め、制吐薬、中枢神経系興奮薬、咳および感冒薬、デコジュスタント(decogestant)、診断薬、ホルモン、副交感神経抑制薬、副交感神経作用薬、精神興奮薬、鎮静薬、トランキライザー、抗炎症薬、抗関節炎薬、鎮痙攣薬、抗うつ薬、抗精神病薬、鎮痙攣薬、抗不安薬、麻酔制痙攣薬、抗痙攣薬、睡眠薬、免疫抑制薬、筋弛緩薬、抗ウイルス薬、抗生物質、食欲抑制薬、鎮吐薬、抗コリン作用薬、抗ヒスタミン薬、避妊薬、抗血栓形成薬などが例示として挙げられるが、これらに限定されるものではない。これらは単独あるいは必要に応じて任意の組み合わせで使用される。

【0031】個々の薬剤の例としては、ステロイド例えばエストラジオール、プロゲステロン、ノルゲストレル、レボノルゲストレル、ノルエチンドロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、テストステロンおよびそれらのエステル、ニトロ化合物等の誘導体例えばニトログリセリンおよび硝酸イソソルビド類、ニコチン、クロルフェニラミン、テルフェナジン、トリプロリジン、ヒドロコルゾン、オキシカム誘導体例えばピロキシカム、ケトプロフェン、ムコポリサッカリダーゼ例えばチオムカーゼ、ブプレノルフィン、フェンタニール、ナロキソン、コデイン、リドカイン、ジヒドロエルゴタミン、ビソチリン、サルブタモール、テルブタリン、プロスタグランジン類例えばミソプロストール、エンブロスチル、オメプラゾール、イミプラミン、ベンザミド類例えばメトクロプラミン、スコボラミン、ペプチド類例えば成長解放因子(growth releasing factor)、及び、ソマトスタチン、クロニジン、ジヒドロピリジン類例えばニフェジピン、ベラパミル、エフェドリン、ビンドロール、メトプロロール、スピロノラクトン、塩酸ニカルジピン、カルシトリオール、チアジド類例えばヒドロクロチアジド、フルナリジン、シドノンイミン類例えばモルシドミン、硫酸化多糖類例えばヘパリン画分及び蛋白質、並びにペプチド類例えばインシュリン及びその同族体、カルシトニン及びその同族体例えばエルカトニン、プロタミン、グルカゴン、グロブリン類、アンギオテンシンI、アンギオテンシンII、アンギオテンシンIII、リブレシン、バソプレッシン、ソマトスタチン及びその同族体、成長ホルモン及びオキシトシン、並びに必要な応じそれらの化合物と薬剤学的に受容しうる酸又は塩基との塩類が挙げられる。好ましくは、麻酔薬、ホルモン、蛋白質、鎮痛薬、又は他の低分子量カチオン等であり、より好ましくは、ペプチド、又はポリペプチド類のインシュリン、カルシトニン、カルシトニン関連伝子ペプチド、バソプレッシン、デスマプレッシン、プロチレリン(TRH)、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、黄体形成ホルモン放出ホルモン(LHRH)、成長ホルモン放出ホルモン(GRH)、神経成長因子(NGF)およびその他の放出因子、アンギオテンシン(アンジオテンシン)、副甲状腺ホルモン(PTH)、黄体形成ホルモン(LH)、プロラクチン、血清性腺刺激ホルモン、下垂体ホルモン(例えば、HGH、HMG、HCG)、成長ホルモン、ソマトスタチン、ソマトメジン、グルカゴン、オキシトシン、ガストリン、セクレチン、エンドルフィン、エンケファリン、エンドセリン、コレシストキニン、ニューロテンシン、インターフェロン、インターロイキン、トランスフェリン、エリスロポエチン、スーパーオキシサイドデスマターゼ(SOD)、フィルグラスチム(G-CSF)、バソアクティブ・インテスティナル・ポリペプチド(VIP)、ムラミルジペプチド、コルチコトロピン、ウンガ

ストロン、心房性ナトリウム利尿ペプチド(h-ANP)等が挙げられるが、これらに限定されるものではないが、中でもペプチドホルモンが特に好ましい。

【0032】また、必要に応じて塩化ベンザルコニウム、ウシ血清アルブミン(BSA)及びツィーン(Tween)20等の吸着防止剤を使用することができる。

【0033】本発明において、上記の薬剤またはその塩の一種若しくは複数種を薬物保持層に乾燥状態に担持させることができる。

【0034】また、薬物の量は、患者に適用した際にあらかじめ設定された有効な血中濃度を有効な時間得られるように、個々の薬物毎に決定され、イオントフォレーシス用デバイスの大きさおよび薬物放出面の面積もそれに応じて決定される。また、本発明のイオントフォレーシス用デバイスは、適用時に該セパレーター層を引き抜くか、破断せしめた後、該電極構造部に通電操作を行うことが望ましい使い方である。尚、本発明のデバイスは使い捨てタイプが主流である。

【0035】本発明のイオントフォレーシス用デバイスは、上記に示した技術構成を有していることから、適用直前に薬物保持層と溶解液保持層とを隔てているセパレーター層をデバイス外部へ引き抜くか、破断せしめることによって、溶解液保持層の水と薬物保持層の薬物とが自動的かつ正確に混合して、薬物が所定の含水率を有するように調整されている。

【0036】また、本発明のイオントフォレーシス用デバイスは、薬物保持層と溶解液保持層とが分離した状態でのカスターネット型の形状を有しており、デバイスの活性化時の人為的誤差をできるだけ少なくするように構成されている。更に、製剤の活性化時に補助包材や補助グリッドを使用することで、活性化操作が一段と容易かつ正確になる。また、本発明のデバイスは薬物保持層と溶解液保持層とがバックリング層とセパレーター層により完全に分離した状態で存在するため、該水保持層からの水の揮散防止や不安定薬物の長期安定性の向上が可能である。更に、本発明のイオントフォレーシス用デバイスの溶解液保持層は、イオン交換層により2つに分割されているため、電極構造層表面を常に湿潤状態に維持でき、迅速な電気の起動及び速やかな安定通電状態への移行が可能である。更に、乾燥状態の薬物溶解は容易であり、且つ薬物溶解液の電極構造層との直接的接触が無いため、薬物の電氣的分解が防止され、デバイスの長時間適用が可能である。したがって、本発明のイオントフォレーシス用デバイスは、活性化後、直ちに前記電極を通電して所定の治療を開始することができる。

【0037】

【実施例】以下に、本発明のイオントフォレーシス用デバイスの実施例を図面等を参照しながら詳細に説明するが、本発明の範囲をこれらの実施例に限定するものでないことはいうまでもない。

【0038】実施例1

図1は、本発明の実施例1におけるイオントフォレーシス用デバイスで、図1(a)は概観図であり、図1(b)は使用状態を示す図である。図2は、本発明の実施例1のイオントフォレーシス用デバイスの上方からの図(図2(a))と下方からの図(図2(b))である。更に、図3(a)は、実施例1のイオントフォレーシス用デバイスの構成を示す断面図である。

【0039】実施例1のイオントフォレーシス用デバイス1a(図3(a)参照)において、1はポリエステル、ポリエチレン、ポリプロピレン等のポリオレフィン系のフィルムや成型体からなるバックング層、2はバックング層1に銀、塩化銀等を蒸着して形成された電極構造層、3は不織布、吸水性高分子等の水保持材を含有し、しかもイオン交換層4により2つに分割された溶解液保持層、5は乾燥状態にある生理活性物質を含有する薬物保持層、6は薬物保持層5と溶解液保持層3の間において両層を支持し、その周縁部でバックング層1と各種の接着方法(好ましくは粘着剤若しくは容易な剥離性を持つイージーピール方式のヒートシールが好ましい)で密着させた生理活性物質や水等に対して非透過性のフィルムからなるセパレーター層、7はシリコンゴム等の弾性体であり、かつ非透水性のラバー等からなる薬物拡散防止リング、8は非透水性のラバー等からなる壁部であり、前記バックング層1と一体的な容器状に構成してもよい。また、9は保管時の薬物保持層5の保護層として使用し、適用時に剥離するライナー層であり、10は外部電流発信部と電極構造層2とを接続するための端子である。

【0040】以上の構成のように、本実施例1のイオントフォレーシス用デバイスは、電極構造層2、溶解液保持層3及び薬物保持層5とがこの順で配置され、更に溶解液保持層3と薬物保持層5との間にはセパレーター層6を有することを特徴とするカスタネット型の形状である。このような構造により、水に不安定な薬物の使用に際して、乾燥状態の維持が可能であり、薬物の長期安定性が著しく改善される。

【0041】次に、セパレーター層6の引き抜き方法とその引き抜きに使用するデバイスの構成について図3及び図4を用いて説明する。本実施例1においてのセパレーター層6の引き抜き方法として、まず、片方の手でバックング層1の一部に設置した補助グリップ11を握り、もう片方の手でセパレーター層6のタブを握る。その後、両方の手を反対方向に引くことにより、セパレーター層6が容易に引き抜かれ、デバイスが活性化し、適用が可能になる。

【0042】更に、セパレーター層6を引き抜く時の補助として、補助包材14を使用しても良く、使用することによりデバイスの活性化が一段と容易になり、しかも活性化時の人為的誤差が著しく減少する。また、セパレ

ーター層6は、W字型の形状を有し、この状態で溶解液保持層3と薬物保持層5に接合しており、更に両層の周縁部には前述した通り粘着層12、12'が設けてあり、セパレーター層6を引き抜くと同時に両層の粘着層12、12'が自動的に接合し、溶解液保持層3の水が外部へ洩れ出すこと無く薬物保持層5へ浸透するように構成されている。

【0043】実施例2

図3(b)は、実施例2のイオントフォレーシス用デバイスの構成を示す断面図である。実施例2のイオントフォレーシス用デバイス1bは、セパレーター層6の形状が実施例1ではW字型なのに対し実施例2ではV字型であり、更に薬物保持層5の周縁部のバックング層1との接合面に必ずしも粘着層12'を有しない点で、実施例1のイオントフォレーシス用デバイス1aと異なる。

【0044】尚、セパレーター層6の幅は、デバイス本体の幅以内であれば問題なく、然るに薬物保持層5を完全に多い、更に薬物保持層5の周縁部のバックング層1との接合を有する場合には、接合面に粘着層12'を設けることは特に問題ない。また、セパレーター層6の引き抜き方法については、実施例1と同様で問題ないが、補助包材14(図4)を使用する方が特に好ましい。しかし、薬物保持層側のバックング層1に粘着層12'がある場合には、こちら側のセパレーター層6を最初に剥離した後、一連の操作を行う必要がある。いずれの構造の場合に於いても、薬物安定性の向上及び水の揮散を防止を目的とした用時活性型のイオントフォレーシス用デバイスを提供できる。

【0045】実施例3

図5は、本発明の実施例3におけるイオントフォレーシス用デバイスの概観図(a)と使用状態を示す図(b)であり、図6は、本発明の実施例3のイオントフォレーシス用デバイスの上方からの図(a)と下方からの図(b)である。更に、図7(a)は、実施例3のイオントフォレーシス用デバイスの構成を示す断面図である。

【0046】実施例3のイオントフォレーシス用デバイス1c(図5及び図7(a))は、実施例1のイオントフォレーシス用デバイス1aとほとんど同じ構造を有しているが、バックング層1において、補助グリップ11の他に2箇所において接着固定部15が存在し、薬物保持層側のバックング層1と水保持層側のバックング層1が接着固定化されている。このような点で、本実施例3のデバイス1cは、カスタネット型形状の実施例1の1aとは異なっている。

【0047】また、薬物保持層側のバックング層1と溶解液保持層側のバックング層1の接着方法は、限定されるものではないが、剥離不可能で永続的なヒートシールが望ましい。尚、本実施例3のセパレーター層6は、デバイス本体の幅以内であれば問題ないが、上記のバックング層同士の接着固定部15の内側に形成されることが

望ましい。

【0048】本実施例は、以上のように構成されているため、薬物安定性の向上及び水の揮散の防止は十分に実現できる。更に、患者に適用する際、セパレーター層6を引き抜くだけで、溶解液保持層3より薬物保持層5に精度良く水を供給できる。尚、本実施例においては、実施例1及び実施例2で使用した補助包材14を設ける必要性は原則として無く、本実施例のデバイスのみで人為的誤差の少ない用時活性化が実現できる。

【0049】実施例4

図7(b)は、実施例4のイオンフォレーシス用デバイスの構成を示す断面図である。

【0050】本実施例のイオンフォレーシス用デバイス1dは、実施例3のイオンフォレーシス用デバイス1cとほとんど同じ構造を有しているが、異なる点は実施例3ではセパレーター層6の形状がW字型であるのに対し、実施例4ではV字型であり、更に薬物保持層5の周縁部のバックingham層1とセパレーター層6との接合面に貼着層12'を有しない点である。また、本実施例においてはセパレーター層6の引き抜いた後、溶解液保持層側の粘着層12が薬物保持層の周縁部のバックingham層1に接着し、水の供給が実現するように構成されている。

【0051】本実施例は、以上のように構成されているため、薬物安定性の向上及び水の揮散の防止については前記各実施例と同等の効果を有する。更に、セパレーター層6の構造を簡素にしたことにより、引き抜きに要する力が一段と減少し、デバイスの操作性が向上する。

【0052】比較例1

図8は、比較例に係るイオンフォレーシス用デバイスの構成を示す断面図である。比較例1のイオンフォレーシス用デバイスは、バックingham層1とW字型、V字型ではない平面ライナー層16により、電極構造層2及び溶解液保持層3を保持する第1コンパートメントと薬物保持層5を保持する第2コンパートメントとに分離された構造を有し、実施例1~4のデバイスとは異なる形状を有するが、各層の内部構成についてはほぼ同じ構造である。尚、比較例1のデバイスは、最初にヒンジ式に接続された前記第1コンパートメントと第2コンパートメント上のライナー層を剥離し、次に両コンパートメントを互いに接合させることにより活性化される。

【0053】比較例2

図9は、比較例2のイオンフォレーシス用デバイスの構成を示す断面図である。比較例2のイオンフォレーシス用デバイスは、実施例1のイオンフォレーシス用デバイス1aとほとんど同じ構造を有しているがセパレーター層6が単層であり、更に該セパレーター層は、粘着層12、12'により壁部8及び薬物保持側バックingham層1の両側より粘着接合されている。尚、比較例2のデバイスは、セパレーター層をデバイス外部へ引き抜く

ことにより、薬物保持層5と溶解液保持層3とが容易に接合し活性化される。

【0054】比較例3

図10(a)は、比較例3のイオンフォレーシス用デバイスの構成を示す断面図である。比較例3のイオンフォレーシス用デバイスは、実施例1のイオンフォレーシス用デバイス1aとほとんど同じ構造を有しているが、溶解液保持層中にイオン交換層4を有しない点で異なっている。

10 【0055】比較例4

図10(b)は、比較例4のイオンフォレーシス用デバイスの構成を示す断面図である。比較例4のイオンフォレーシス用デバイスは、実施例1のイオンフォレーシス用デバイス1aとほとんど同じ構造を有しているが、イオン交換層4は溶解液保持層上部に位置し、更に電極構造層に隣接した状態になるように構成されている。

【0056】比較例5

図10(c)は、比較例5のイオンフォレーシス用デバイスの構成を示す断面図である。比較例5のイオンフォレーシス用デバイスは、実施例1のイオンフォレーシス用デバイス1aとほとんど同じ構造を有しているが、イオン交換層4は溶解液保持層下部に位置し、更に活性化時に薬物保持層5に接触する様に構成されている。

【0057】実験例1：デバイス活性時における含有水分量の漏洩評価

実施例1及び比較例1に示す用時溶解型製剤を作製し、溶解液層には蒸留水500μmを入れ製剤全体の重さを秤量した。次に、セパレーター層を引き抜き（比較例1の場合、ライナー層）、薬物保持膜上の薬物を溶解させ、製剤重量（セパレーター層、ライナー層を含む）を秤量した。この結果から、溶解前の製剤重量から溶解後の製剤重量を差し引き、水の漏洩量を調べた。その結果、図11に示したように実施例1の製剤では水の漏洩は初期量（500μl）の約3.2%（0.016μl）に過ぎなかったのに対し、比較例1の製剤では初期量の約19%（0.096μl）が漏洩した。即ち、実施例1に示した製剤を用いることで、使用者が溶解する時に水の漏洩を約1/6に減少できることができた。

【0058】実験例2：デバイス活性時における引張力の比較

実施例1及び比較例2に示す用時溶解型製剤を作製し、接合面（接合面積25.4cm²）からライナーを剥離する時に必要とする引張力を測定した。測定は、引張試験器（オリエンテック R TM-1000）を用いて室温22℃下で測定した。尚、引張力測定時の実験状態を作動図として図12に示す。また、測定結果を図13に示す。

50 【0059】測定の結果、実施例1において剥離的に引

き剥した場合の最大引張力は 98.5 ± 3.4 、 4 gであったのに対し、比較例2において引き抜き方向に引き抜いた場合の最大引張力は 27.0 ± 1.4 、 1 kgであった。このように、本発明のようにセパレーターを剥離的に引き剥すことで、引き抜きに要する力 $1/270$ に減少することができた。また、比較例2の構造で溶解液保持層側のバック層1とセパレーター層6をヒートシールした場合、セパレーター層を引き抜くは不可能であった。

【0060】実験例3：デバイス中含水分量の経年安定性評価

実施例1に示した製剤の水保持層の部材としてPVAを使用した断面積 7 cm^2 、厚さ 1.5 mm のイオントフォレ * (製剤組成)

	包 材	接着方法	放置条件
試験例3-A	Ny/PP/PE複合フィルム	ヒートシール	25°C
試験例3-B	"	"	40°C
試験例3-C	"	粘着シール	"
試験例3-D	Ce1/PE/Al 複合フィルム	ヒートシール	25°C
試験例3-E	"	"	40°C
試験例3-F	"	粘着シール	"

【0063】評価結果を図14及び図15に示した。この結果より、水安定性は選出した包材の物性(透湿性)に大きく影響されることがわかる。一般的に、アルミ箔をラミネートしたフィルムは、透湿性がほとんど無いことが知られており、本実験でも改めて確認され、十分な水揮散防止を示すことがわかった。また、セパレーター層とバック層の接着方法については、粘着シール接着での水揮散防止は不可能であり、完全な防止にはヒートシール接着が有効であることが示された。以上の結果より、アルミ箔複合フィルムにより、溶解液保持層をヒートシール接着することで、水の揮散防止がほぼ 100% 可能であることが示唆された。

【0064】実験例4：血清中のサーモンカルシトニンの濃度測定(イオン交換膜の有無と位置の比較)

ドナー側電極

実施例1(図3(a))におけるイオントフォレーシス用デバイスの製造方法について説明する。

【0065】実施例1は、電極構造層が銀からなる面積 2.5 cm^2 の非分極性電極に精製水 $100\text{ }\mu\text{l}$ を含む厚さ 0.5 mm の不織布(日本バイリーンWP-2085)を1枚重ね溶解液保持層(電極側)を形成した。次に、

*ーシス用デバイスを作製した。本製剤をアルミ包材に充填し、 25°C 、 40°C 放置条件下での含有水分量の経年安定性(水の揮散)を重量変化より評価した。尚、本実験では、溶解液保持層に蒸留水 88% 含有PVAゲルを 1 g 充填した。

【0061】更に、セパレーター層用のフィルム材料として、(ナイロン(Ny)、ポリプロピレン(PP)、ポリエチレン(PE))の複合フィルム(藤森工業製)と(セロハン(Ce1)、ポリエチレン(PE)、アルミ箔(Al))の複合フィルム(凸版印刷製)の2種類を使用し、ヒートシール接着と粘着シール接着による水安定性を評価した。

【0062】

3.46 cm^2 の面積を有するイオン交換膜(旭化成A-201)を積層し、イオン交換層を形成した。更に、精製水 $80\text{ }\mu\text{l}$ を含む厚さ 0.5 mm の不織布(日本バイリーンWP-2085)を1枚重ね溶解液保持層(薬物層側)を形成した。次に、薬物保持層は、薬物保持体(ボール社バイオダイナ+) 3.46 cm^2 にサーモンカルシトニン 20 IU を滴下、乾燥により作製した。

【0066】次に、比較例3(図10(a))におけるイオントフォレーシス用デバイスの製造方法について説明する。比較例3は、イオン交換膜を含有しないデバイスである。電極構造層は、銀からなる面積 2.5 cm^2 の非分極性電極であり、更に溶解液保持層は、精製水 $180\text{ }\mu\text{l}$ を含む厚さ 0.5 mm の不織布(日本バイリーンWP-2085)2枚により形成された。薬物保持層は、実施例1と同様に作製した。

【0067】次に、比較例4(図10(b))におけるイオントフォレーシス用デバイスの製造方法について説明する。比較例4は、イオン交換膜を電極構造層に隣接するように溶解液保持層の上部に設置したデバイスである。電極構造層は、銀からなる面積 2.5 cm^2 の非分極性電極であり、更に銀電極に隣接するように面積 3.4

6 cm² のイオン交換膜（旭化成 A-201）を積層し、イオン交換層を形成した。また、溶解液保持層は、精製水 180 μl を含む厚さ 0.5 mm の不織布（日本バイリーン WP-2085）2 枚により形成された。薬物保持層は、実施例 1 と同様に作製した。

【0068】次に、比較例 5（図 10（c））におけるイオントフォレーシス用デバイスの製造方法について説明する。比較例 5 は、活性化時にイオン交換膜が薬物保持層に隣接するように溶解液保持層の下部に設置したデバイスである。電極構造層は、銀からなる面積 2.5 cm² の非分極性電極であり、更に銀電極に隣接するように溶解液保持層を設置し、精製水 180 μl を含む厚さ 0.5 mm の不織布（日本バイリーン WP-2085）2 枚により形成した。次に、3.46 cm² のイオン交換膜（旭化成 A-201）を積層し、イオン交換層を形成した。また、薬物溶解液保持層は、実施例 1 と同様に作製した。

リファレンス側電極

塩化ナトリウム含有 12% ポリビニルアルコールゲル（ユニチカ UF-250G）を積層した塩化銀からなる非分極正電極を作製し、実施例 1 及び比較例 3、比較例 4、比較例 5 のリファレンス側電極とした。

【0069】以上のように製造された実施例及び比較例におけるイオントフォレーシス用デバイスを SD ラット（体重約 250 g）の腹部に装着し、ドナー電極を陽極、リファレンス側電極を陰極としてイオントフォレーシス電極装置より 12 V のパルス脱分極通電を行った。経時的にラット頸静脈から採血し、血清を得た。血清中のサーモンカルシトニン濃度をラジオイムノアッセイ（ペニスラサーモンカルシトニン定量キット）を用いて測定した。結果を図 16 及び図 17 に示した。図 16 の結果から明らかなように、イオン交換膜を用いた実施例 1 の場合、約 15 分後に 1858 ± 247 pg/ml（平均 ± 標準誤差）のサーモンカルシトニン血中濃度を示し、比較例 3 の最大値の約 4.5 倍の濃度であることが判明した。また、120 分後も比較例 3 の最大値の約 1.8 倍の血中濃度を示し、高い濃度が長時間維持されることが判明した。

【0070】また、図 17 の結果からイオン交換膜を溶解液保持層を 2 分割するように設置した実施例 1 の場合、イオン交換膜の位置を異にした比較例 4 や比較例 5 よりも格段に高いサーモンカルシトニンの血中濃度を示すことがわかる。この原因として、比較例 4 においては、活性化後の薬物溶解は十分であるが、電極構造層側の水分量が十分で無く、その結果安定な電気的通電状態が得られないことが考えられる。一方、比較例 5 においては、電極構造層側の水分量は、安定な通電状態を維持するには十分であるが、薬物保持層側の水分量がイオン交換膜導入により低下し、その結果、薬物溶解の低下による薬物透過性の減少を招いたと考えられる。

【0071】以上の結果より、サーモンカルシトニンの皮膚透過性は、薬物溶解液層中にイオン交換膜を設置することにより格段に向上し、更にその位置は、薬物溶解液層を 2 つに分割するように設置することが好ましいことが判明した。

【0072】

【発明の効果】本発明は、水中において不安定な各種薬物を該イオントフォレーシス用デバイスとして使用する際に、保存中の該水保持層からの水分の揮散を防止すると同時に、薬物の長期安定性を向上させることができるイオントフォレーシス用デバイスを提供できる。更にこのイオントフォレーシス用デバイスは、用時における活性化操作が容易で、かつ正確であるよう構成されているため人為的誤差が小さく、薬物に極微量の水分を供給する場合でも、精度良く薬物に水を供給することができ、その結果、薬物溶解液の濃度コントロール及び薬物皮膚透過量のコントロールが可能である。

【0073】また、本発明のイオントフォレーシス用デバイスの溶解液保持層には、従来のデバイスには無いようなイオン交換層の設置方法がなされている。その結果、電極構造層表面を常に湿润状態に維持でき、迅速な電気の起動及び速やかな安定通電状態への移行が実現できる。更に、乾燥状態の薬物の溶解は容易であり、且つ薬物溶解液の電極構造層との直接的接触が無いため、薬物の電氣的分解の防止が十分に可能であり、薬物分解物の体内への進入を阻止できる。以上の結果より、本発明のイオントフォレーシス用デバイスによる治療は、優れた薬理効果を示し、しかも従来の製剤からでは考えられなかった程の患者へのコンプライアンスの向上が実現されることは勿論、操作面及び機能面において安全性が十分に配慮されているため、高い信頼性を得るものと確信される。

【図面の簡単な説明】

【図 1】（a）本発明の実施例 1 及び実施例 2 におけるイオントフォレーシス用デバイス概観図であり、（b）本発明の実施例 1 及び実施例 2 におけるイオントフォレーシス用デバイスの使用状態を示す図である。

【図 2】（a）本発明の実施例 1 及び実施例 2 におけるイオントフォレーシス用デバイスの上方からの図面であり、（b）本発明の実施例 1 及び実施例 2 におけるイオントフォレーシス用デバイスの下方からの図面である。

【図 3】（a）本発明の実施例 1 におけるイオントフォレーシス用デバイスの構成を示す断面図である。

（b）本発明の実施例 2 におけるイオントフォレーシス用デバイスの構成を示す断面図である。

【図 4】本発明の実施例 1 及び実施例 2 において、デバイス活性化時に使用する補助包材とその使用状態を示す図面である。

【図 5】（a）本発明の実施例 3 及び実施例 4 におけるイオントフォレーシス用デバイスの概観図である。

(b) 本発明の実施例3及び実施例4におけるイオントフォレーシス用デバイスの使用状態を示す図である。

【図6】(a) 本発明の実施例3及び実施例4におけるイオントフォレーシス用デバイスの上方からの図面である。

(b) 本発明の実施例3及び実施例4におけるイオントフォレーシス用デバイスの下方からの図面である。

【図7】(a) 本発明の実施例3におけるイオントフォレーシス用デバイスの構成を示す断面図である。

(b) 本発明の実施例4におけるイオントフォレーシス用デバイスの構成を示す断面図である。

【図8】比較例1におけるイオントフォレーシス用デバイスの構成を示す断面図である。

【図9】比較例2におけるイオントフォレーシス用デバイスの構成を示す断面図である。

【図10】(a) 比較例3におけるイオントフォレーシス用デバイスの構成を示す断面図である。

(b) 比較例4におけるイオントフォレーシス用デバイスの構成を示す断面図である。

(c) 比較例5におけるイオントフォレーシス用デバイスの構成を示す断面図である。

【図11】実施例1と比較例1のデバイスの活性化時における含有水分量の漏洩を比較した図面である。

【図12】実施例1と比較例2の引張力測定時の実験状態を作動図として示した図面である。

【図13】実施例1と比較例2のデバイスの活性化時における引張力の比較を示す図面である。

【図14】Ny/PP/PE複合フィルムをセパレーター層に使用した時のデバイス中含有水分量の経変安定性を示す図面である。

【図15】CeI/PE/Al複合フィルムをセパレータ

* ター層に使用した時のデバイス中含有水分量の経変安定性を示す図面である。

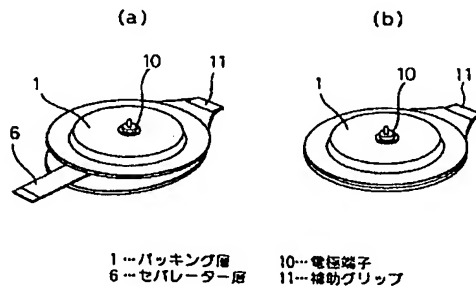
【図16】実施例1と比較例3を用いた場合の血清中のサーモンカルシトニン濃度の経時的变化を示す図面である。

【図17】実施例1、比較例4及び比較例5を用いた場合の血清中のサーモンカルシトニン濃度の経時的变化を示す図面である。

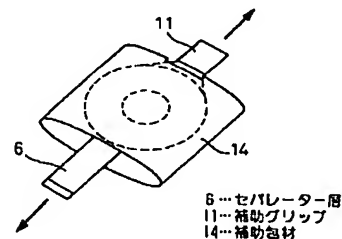
【符号の説明】

- 1 a…実施例1のイオントフォレーシス用デバイス
- 1 b…実施例2のイオントフォレーシス用デバイス
- 1 c…実施例3のイオントフォレーシス用デバイス
- 1 d…実施例4のイオントフォレーシス用デバイス
- 1…バック層
- 2…電極構造層
- 3…水保持層
- 4…イオン交換膜
- 5…薬物保持層
- 6…セパレーター層
- 7…薬物拡散防止リング
- 8…壁部
- 9…ライナー層
- 10…電極端子
- 11…補助グリップ
- 12, 12'…粘着剤層
- 13…イージーピール方式ヒートシール部
- 14…補助包材
- 15…ヒートシール等の接着固定部
- 16…セパレーター構造におけるW字、V字型ではない平面のライナー層

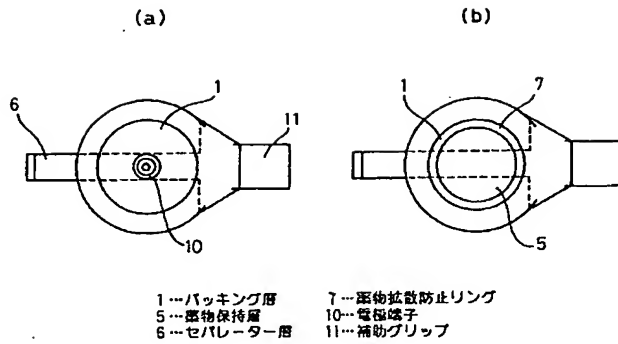
【図1】



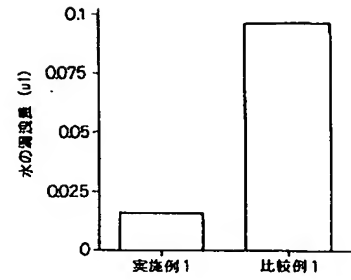
【図4】



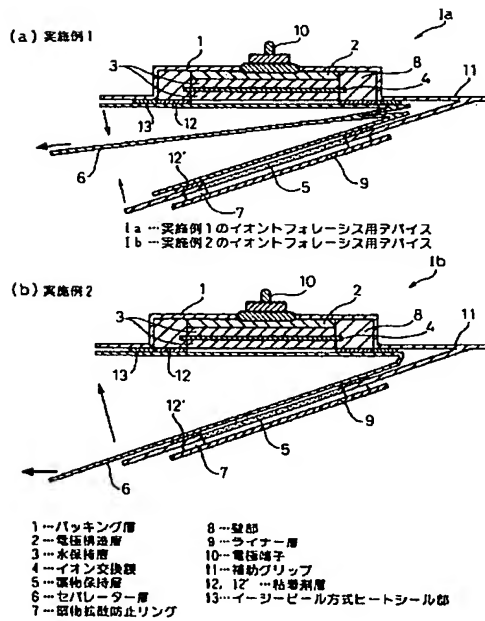
【図2】



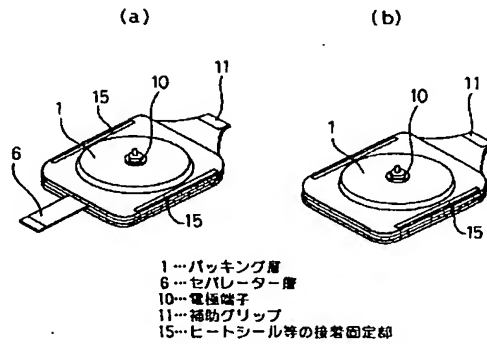
【図11】



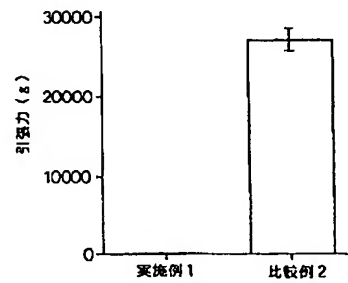
【図3】



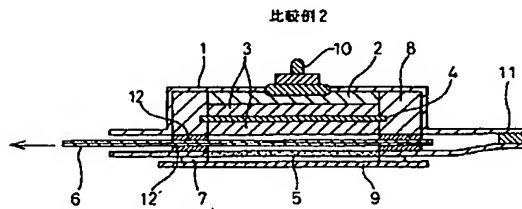
【図5】



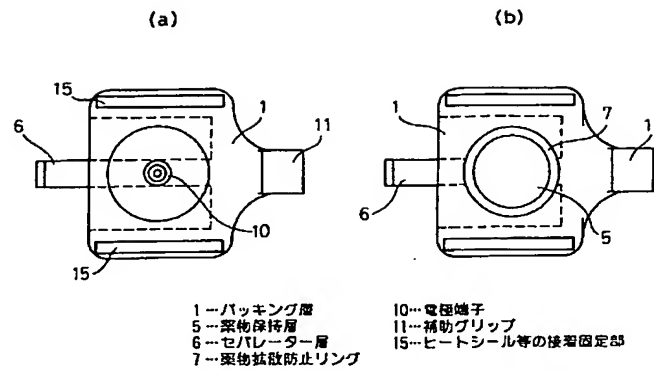
【図13】



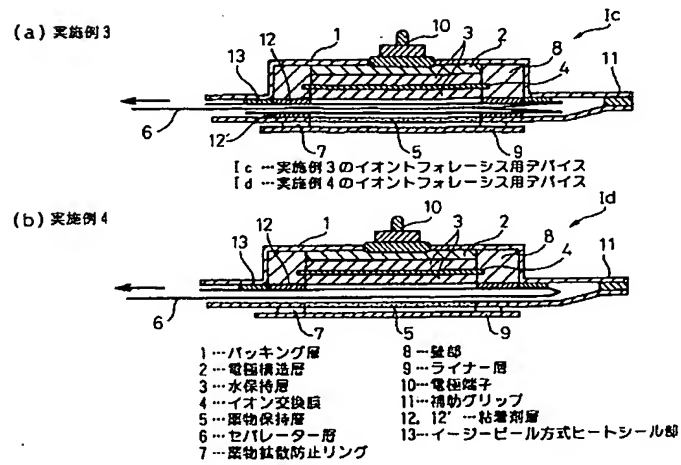
【図9】



【図6】

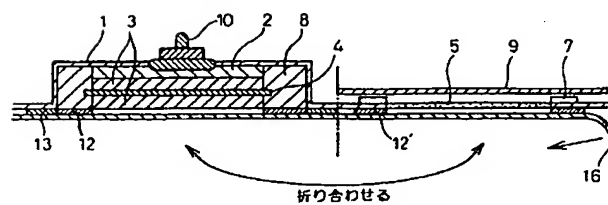


【図7】

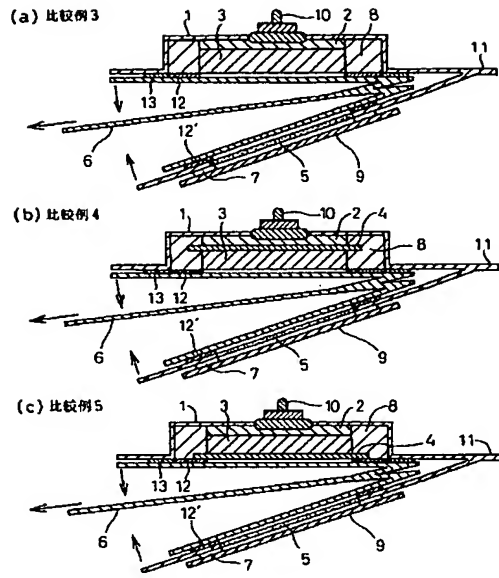


【図8】

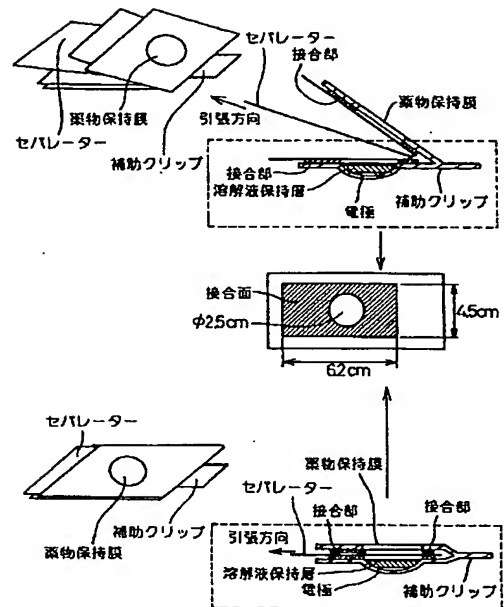
比較例1



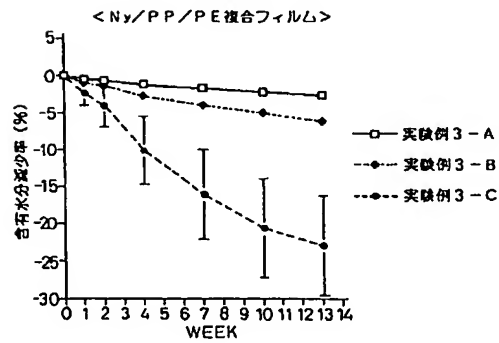
【図10】



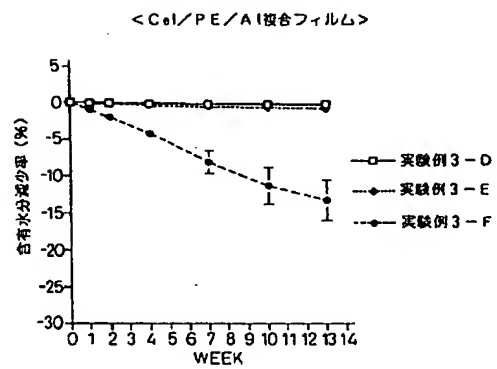
【図12】



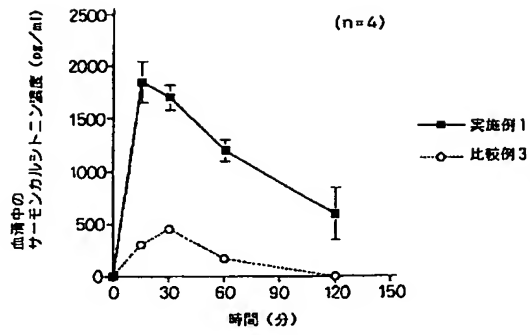
【図14】



【図15】



【図16】



【図17】

